

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-310823

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/335  
// A 61 K 31/71

識別記号  
ABP

庁内整理番号  
7330-4C  
7431-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)12月19日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 エポキシコハク酸誘導体を含む医薬組成物

⑮ 特 願 昭62-144790

⑯ 出 願 昭62(1987)6月10日

⑰ 発 明 者 住 野 清 一 東京都文京区水道2-3-10-903

⑱ 出 願 人 日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

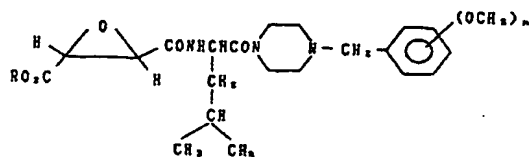
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

エポキシコハク酸誘導体を含む  
医薬組成物

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式



(式中、Rは水素原子、アルキル基、アラ  
ルキル基又はアリール基を示し、nは  
0～3の整数を示す)

で表わされるエポキシコハク酸誘導体又はそ  
の無毒性塩を有効成分として含有する、心筋  
症の治療及び予防作用を有する医薬組成物。

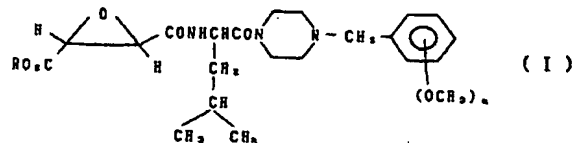
(2) 心筋症が二次性心筋疾患である、特許請求  
の範囲第1項記載の医薬組成物。

(3) 心筋症が薬剤による心筋障害である、特許  
請求の範囲第1～2項記載の医薬組成物。

(4) 心筋症がアントラサイクリン系抗生物質に  
よる心筋障害である、特許請求の範囲第1～  
3項記載の医薬組成物。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、エポキシコハク酸エステルを含む  
医薬組成物、更に詳細には、次の一般式(I)



(式中、Rは水素原子、アルキル基、アラ  
ルキル基又はアリール基を示し、nは0～3の整  
数を示す)

で表わされるエポキシコハク酸誘導体又はその無  
毒性塩を有効成分として含有する、心筋症の治療

及び予防作用を有する医薬組成物に関する。

心筋症とは、高血圧、先天性異常や弁膜、冠動脈あるいは心筋の異常で起こるものではなく、一次的に心筋を侵す疾患である。

心筋症はその成因により、原因不明の心筋疾患である特発性心筋症と、原因又は関連の明らかな二次性心筋疾患（特殊心筋疾患）等に分けられる。この二次性心筋疾患をきたす諸種疾患としては、各種心筋炎、心アミロイドーシス、心筋サルコイドーシス、薬物等による過敏反応ならびに中毒等が挙げられる。薬物による心筋症として、アントラサイクリン系抗生物質による心筋病変が知られている。

1967年、アルカモン（F. Arcamone）らにより *Streptomyces peucetius* var. *caesius* の培養液から分離されたアントラサイクリン系抗生物質である塩酸ドキソルビシン（Doxorubicin HCl, アドリアマイシン）は、癌細胞の核酸合成の過程を阻害することによって癌細胞の分裂を抑制し、強い抗腫瘍作用を有する。しかも、その抗癌スペクト

ル抗癌薬、β遮断薬、C o Q<sub>10</sub>などが用いられている。

本発明者らは、上記の事情に鑑み、鋭意研究を行った結果、CANP（カルシウム依存性中性プロテアーゼ）阻害剤として知られている上記一般式（I）で表わされる化合物が、心筋症の治療及び予防作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明の目的は、上記一般式（I）で表わされるエポキシコハク酸誘導体又はその無毒性塩を有効成分として含有する、心筋症の治療及び予防作用を有する医薬組成物を提供するにある。

上記一般式（I）で表わされる化合物は、本発明者らにより、既に冠状動脈結紮による実験的心筋梗塞モデルで効果を示し、心筋梗塞の予防及び治療剤として有用であることが知られている。（特開昭57-169478、特開昭58-126879）。しかしながら、前記特許に記載の心筋虚血の結果生じる心筋梗塞は、その発生機序な

るは広く、急性及び慢性白血病、悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫等）、肺癌、乳癌、消化器癌（胃癌、肝癌、結腸癌等）、膀胱腫瘍などに有効であるので、現在抗癌剤として広く使用されている。

ところで、上記のアドリアマイシンは、副作用として白血球減少や貧血などの骨髄抑制、食欲不振・嘔吐などの消化器障害、脱毛、そして心筋障害が発生することが知られている。

特に、総投与量が500～550mg/m<sup>2</sup>（体表面積）以上になると心筋障害の出現頻度が急速に高率となることが知られている。（久保明良：がん化学療法、1985年、69～72頁）

アドリアマイシンの心筋障害は非炎症性の障害であり、その発生機序としては、核のDNA合成障害、心筋細胞膜のCa透過性亢進による細胞内へのCaの貯留、カテコールアミン等の血管作動物質の遊離作用、ミトコンドリアのC o Q<sub>10</sub>の関連酵素系レベルでのATP産生障害などが考えられており、従来心筋障害因子を抑制する目的で、Ca

らびに病態において、心筋症、特にアントラサイクリン系抗生物質による心筋障害とは全く異なっている。

前記一般式（I）中のRがアルキル基の場合の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソブチル基、n-ブチル基、sec-ブチル基などのC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>の低級アルキル基が挙げられ、アラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、ベンズヒドリル基等が挙げられ、またアリール基としては、フェニル基等が挙げられる。

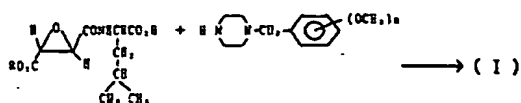
一般式（I）のオキシランは、トランス体すなわち（2S, 3S）又は（2R, 3R）配位のものが好ましい。

また、無毒性塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、更には、トリアルキルアミン、ジベンジルアミン、N-低級アルキルピペリジン、α-フェネチルアミン、1-（1-ナフチル）エチルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミンなどの無毒性塩、あるいは塩酸、臭化水素酸、ギ酸、硫酸、フマル酸、マ

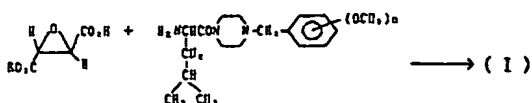
レイン酸、面石酸などとの無毒性塩が挙げられる。

前記一般式(I)で表わされる化合物は、例えば次の方法により得ることができる。

(イ)



(ロ)



(式中、R及びnは前記と同じ意味を示す)

一般式(I)で表わされる化合物の具体例としては、下記のことを挙げるができる。

(2R, 3R) - 3 - [ (s) - 1 - { 4 - (4-メトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル } - 3-メチルブチルカルバモイル ] オキシラン-2-カルボン酸、

(2S, 3S) - 3 - [ (s) - 1 - { 4 - (3, 4-ジメトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル } - 3-メチルブチルカルバモイル ] オキシラン-2-カルボン酸、

(2S, 3S) - 3 - [ (s) - 3-メチル-1 - { 4 - (2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル } ブチルカルバモイル ] オキシラン-2-カルボン酸、

(2S, 3S) - 3 - [ (s) - 3-メチル-1 - { 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル } ブチルカルバモイル ] オキシラン-2-カルボン酸、

(2S, 3S) - 3 - [ (s) - 1 - (4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル) - 3-メチルブチルカルバモイル ] オキシラン-2-カルボン酸。

これらの化合物のエステル体又は無毒性塩も本発明の有効成分である。

(2R, 3R) - 3 - [ (s) - 1 - { 4 - (3, 4-ジメトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル } - 3-メチルブチルカルバモイル ] オキシラン-2-カルボン酸、

(2R, 3R) - 3 - [ (s) - 3-メチル-1 - { 4 - (2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル } ブチルカルバモイル ] オキシラン-2-カルボン酸、

(2R, 3R) - 3 - [ (s) - 3-メチル-1 - { 4 - (3, 4, 5-トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル } ブチルカルバモイル ] オキシラン-2-カルボン酸、

(2R, 3R) - 3 - [ (s) - 1 - (4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル) - 3-メチルブチルカルバモイル ] オキシラン-2-カルボン酸、

(2S, 3S) - 3 - [ (s) - 1 - { 4 - (4-メトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル } - 3-メチルブチルカルバモイル ] オキシラン-2-カルボン酸、

本発明における心筋症としては、好ましくは二次性心筋疾患、より好ましくは薬剤による心筋疾患、更により好ましくは、アントラサイクリン系抗生物質による心筋障害が挙げられる。

アントラサイクリン系抗生物質としては、前述のアドリアマイシンの他、ダウノマイシン (Daunomycin)、アクラシノマイシン A (Aclacinomycin A) などが知られている。

次に、本発明の活性成分である上記一般式(I)で表わされるエポキシコハク酸誘導体又はその無毒性塩が、心筋症の治療及び予防効果を示すことは、ラットを用いたアドリアマイシンと本発明の活性成分である(2R, 3R) - 3 - [ (s) - 3-メチル-1 - { 4 - (2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル } ブチルカルバモイル ] オキシラン-2-カルボン酸エチル 1/2硫酸塩(以下、活性成分Aと略す)との16日間の単独及び併用投与実験により明らかになった。

すなわち、アドリアマイシン単独投与群での生

存率は66.7%であるのに対し、活性成分Aとの併用群では80%、対照として用いたC<sub>60</sub>Q<sub>10</sub>併用群では70.6%であった。また、生存例の心筋壊死の発生率(全視野数に対する有所見視野数)は、アドリアマイシン単独投与群では31.4%に対し、活性成分A併用群では22.1%であり、活性成分Aがアドリアマイシンによる心筋病変を抑制又は予防することが明らかになった。

また、本発明の有効成分である一般式(I)で表わされる化合物は、既にマウスにおける急性毒性試験により、生体に対して安全性の高い物質であることが知られている。(特開昭58-126879)

本発明における一般式(I)の化合物及びその無毒性塩の投与量は、化合物の種類及び患者の症状の程度によって異なるが、通常は1日約10mg~1gを患者に投与すればよい。

一般式(I)で表わされる化合物及びその塩は、これを心筋症の治療及び予防作用を有する医薬組成物として用いる場合、通常は製剤的担体と共に

錠、ゼラチン被包錠、フィルムコーティング錠等にすることもできる。

注射剤として調製される場合には、希釈剤として、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビット、ソルビタンエステル等を挙げることができる。この際、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを含有させてもよく、また、通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤、保存剤等を必要に応じて含有させてもよい。

以上に述べたように、前記一般式(I)で表わされるエポキシコハク酸誘導体又はその無毒性塩を含有する医薬組成物は、心筋症、特にアントラサイクリン系抗生物質による心筋障害の治療及び予防に優れた作用を示し、有用な医薬組成物である。

次に実施例を挙げて、本発明を具体的に説明する。

製剤組成物の形態とされる。また、他の薬剤との配合剤として用いることもできる。

担体としては、使用形態に応じた薬剤を調製するのに通常使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤が用いられる。

投与形態としては、注射剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、錠剤などいずれの形態でも可能である。

錠剤の形態として用いるに際しては、担体として、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、ステアリン酸塩、ホウ酸末、固体ポリエチレングリコール等の滑沢剤等、この分野で広く用いられているものを使用することができる。更に、必要に応じて糖衣

#### 実施例

#### 実験方法

ラットを3群に分け、第1群には、アドリアマイシンを4日目ごとに2mg/kg(i.v.)を4回、計8mg/kg投与し、16日目に屠殺した。死亡例については、生存率を16日目に計算し、その生存例について、心筋を形態学的に観察した。第2群には、アドリアマイシンを第1群と同様に投与し、合わせて本発明の活性成分である(2R, 3R)-3-[ (s) -3-メチル-1-{4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル 1/2硫酸塩(活性成分A)を毎日100mg/kg(i.p.)を投与した。第3群には、アドリアマイシンを第1群と同様に投与し、合わせて毎日C<sub>60</sub>Q<sub>10</sub>10mg/kg(i.p.)を投与した。

心筋の観察は、16日目に摘出心から横断面を2剖面とり、これを光学的に観察した。観察方法は、左室心筋を200倍で走査し、総視野数に対する心筋病変の有所見視野数を百分率で表わした。尚、心筋病変については、病変が存在する部分を有所見とした。

表1にその結果を示す。

## 結果

表 1

各群の生存率ならびに心筋病変の発生率(%)

群	検 体	生 存 率	心 筋 病 変 率
1	アドリアマイシン	12/18 (66.7%)	31.4%
2	アドリアマイシン + 活性成分 A	12/15 (80.0%)	22.1%
3	アドリアマイシン + CoQ <sub>10</sub>	12/17 (70.6%)	16.1%

出願人 日本ケミファ株式会社